

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

Rec'd PCT/PTO 19 OCT 2004
P C T

出願人代理人

山本 秀策

RECEIVED
AUG. 27. 2003
S. YAMAMOTO

殿

あて名

〒540-0001

大阪府大阪市中央区城見1丁目2番27号
クリスタルタワー15階 山本秀策特許事務所

国際予備審査請求書の の受理通知書

（法施行規則第54条第1項）

〔PCT規則59.3(e)及び61.1(b)第1文、
実施細則601(a)〕

PCT/JP03/05024

PE402

発送日（日．月．年）

26.08.03

出願人又は代理人

の書類記号

SO049PCT

重 要 な 通 知

国際出願番号

PCT/JP03/05024

国際出願日（日．月．年）

18.04.03

優先日（日．月．年）

23.04.02

出願人（氏名又は名称）

塩野義製薬株式会社

1. 国際予備審査機関は、国際出願の国際予備審査請求書を次の日に受理したことを通知する。

11日08月03年

2. この受理の日は次に示す日である。



管轄する国際予備審査機関が国際予備審査請求書を受理した日
（PCT規則61.1(b)）



管轄する国際予備審査機関に代わって国際予備審査請求書を受理した日
（PCT規則59.3(e)）



国際予備審査請求書の手続き補完書を管轄する国際予備審査機関が受理した日

3. ☐ （注意）受理の日は、優先日から19月が経過している。

したがって、官庁によっては国際予備審査請求が国内段階移行時期を優先日から30月（これより遅い期限を規定する官庁もある）までに延長する効果はなく（PCT第39条（1））、国内段階移行の手続きは、優先日から20月（これより遅い期限を規定する官庁もある）以内に行われなければならない。

しかし、官庁によっては、国際予備審査請求の有無に関わらず30月（これより遅い期限を規定する官庁もある）の期限が適用される場合がある。

様式PCT/IB/301の付属書類を参照すること。

適用される期限の詳細については、PCT出願人の手引、第II巻、国内段階およびWIPOインターネットサイトを参照すること。



（該当する場合）この通知は、電話、FAX又は口頭により次の日に行った連絡を確認するためのものである。

4. 上記の3に該当する場合に限り、この通知書の写しを国際事務局に送付した。

名称及びあて名

日本国特許庁（IPEA/JP）

権限のある職員

特許庁長官

郵便番号 100-8915 TEL03-3592-1308

日本国東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

様式PCT/IPEA/402（2002年4月）

BEST AVAILABLE COPY

EV270263891US

特許協力条約

発信人 日本国特許庁 (国際予備審査機関)

RECEIVED
Rec'd PCT/PTO 19 OCT 2004
S. YAMAMOTO

出願人代理人

山本 秀策

殿

あて名

〒 540-6015
大阪府大阪市中央区城見1丁目2番27号
クリスタルタワー15階 山本秀策特許事務所

PCT見解書

(法第13条)
[PCT規則66]

発送日
(日.月.年)

09.09.03

出願人又は代理人
の書類記号

SO049PCT

応答期間

上記発送日から 2 月以内

国際出願番号

PCT/JPO3/05024

国際出願日

(日.月.年)

18.04.03

優先日

(日.月.年)

23.04.02

国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07D487/04, A61K31/519, 31/5377,
A61P9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

出願人 (氏名又は名称)

塩野義製薬株式会社

- これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
- この見解書は、次の内容を含む。
 - ☒ 見解の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☒ 国際出願に対する意見
- 出願人は、この見解書に応答することが求められる。
いつ? 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限られることに注意されたい。
どのように? 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。
なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。
応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
- 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 23.08.04 である。

名称及びあて先

日本国特許庁 (IPEA/J.P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4 P.

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

様式PCT/IPEA/408 (表紙) (1998年7月)

(添付用紙の注意書きを参照)

EV270263891US

I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-213 ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 1-26 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 27-30 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 21-23及び27-30

理由：

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 21-23 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 21-23 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第34条(4)(a)(i)及びPCT規則67.1(iV)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 21-23及び27-30 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、見解書を作成することができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	有
	請求の範囲 1-20, 24-26	無
進歩性 (I S)	請求の範囲	有
	請求の範囲 1-20, 24-26	無
産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲 1-20, 24-26	有
	請求の範囲	無

2. 文献及び説明

- 文献1: ELWORTHY, T. R., "N-Arylpiperazinyl-N'-propylamino Derivatives of Heteroaryl Amides as Functional Uroselective α 1-Adrenoceptor Antagonists" Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol. 40, No. 17, pp. 2674-2687
- 文献2: TAKAMIZAWA, A., "Studies on Pyrimidine derivatives and related compounds. LI X. Syntheses of 2,3-dihydro-1H-pyrazolo[5,1-b]purin-2-ones" Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1968, Vol. 16, No. 11, pp. 2195-2199
- 文献3: US 4081545 A (BEECHAM GROUP LTD.) 1978. 03. 28
- 文献4: US 4166817 A (BEECHAM GROUP LTD.) 1979. 09. 04
- 文献5: US 2002/132826 A (LEVIN J. I.) 2002. 09. 19
- 文献6: US 2001/46989 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 2001. 11. 29
- 文献7: US 2001/25047 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 2001. 09. 27
- 文献8: WO 99/18076 A1 (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 1999. 04. 15
- 文献9: WO 01/90101 A1 (AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.) 2001. 11. 29
- 文献10: WO 02/28820 A1 (MERCK PATENT G. M. B. H.) 2002. 04. 11
- 文献11: WO 02/024613 A2 (PFIZER PRODUCTS, INC.) 2002. 03. 28
- 文献12: WO 99/10313 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A. -G.) 1999. 03. 04
- 文献13: US 6229011 B1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A. -G.) 2001. 05. 08
- 文献14: BARTROLI, J., "New Azole Antifungals. 2. Synthesis and Antifungal Activity of Heterocyclecarboxamide Derivatives of 3-Amino-2-aryl-1-azolyl-2-butanol" Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol. 41, No. 11, pp. 1855-1868
- 文献15: WO 99/59526 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999. 11. 25
- 文献16: US 5888941 A (J. URIACH & CIA. S. A.) 1999. 03. 30
- 文献17: US 5478838 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 1995. 12. 26
- 文献18: US 4918074 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 1990. 04. 17
- 文献19: US 4992442 A (POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.) 1991. 02. 12
- 文献20: JP 07-267960 A (日本レダリー株式会社) 1995. 10. 17
- 文献21: NOVINSON, T., "Synthesis and antifungal properties of certain 7-alkylaminopyrazolo[1,5-a]pyrimidines" Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol. 20, No. 2, pp. 296-299

VIII. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲 1-26 に係る発明は、一般式 (I) で表される化合物又はそれを有効成分とする医薬等の発明であるが、同化合物における基本骨格ピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを含む化合物が、文献 (JP 2001-302666 A (日産化学工業株式会社) 2001. 10. 31) 等により公知であるから、本願発明化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえない。してみれば、このような化合物を記載する上記請求の範囲各項からは、一の発明を明確に把握することができない。

一方、本願明細書の記載内容に照らし、先行技術文献調査を試みたが、その調査の一部において、既に、本願発明化合物に該当する化合物が多数発見されており、しかも、請求の範囲には「置換されていてもよい」「プロドラッグ」等の、いかなる構造の化合物までを包含するものであるかを不明確にする記載があり、これらの化合物を記載する文献を全て精査の上、提示することは實際上不可能である。

また、請求の範囲 14-26 に係る発明は、医薬用途等の発明であるが、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5 条の意味において開示されているのは、NAD (P) H オキシダーゼ阻害活性についてのみである。

したがって、請求の範囲 1-26 及び明細書は、有意義な国際予備審査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

文献 2 2 : MUSTAZZA, C., "Synthesis of pyrazolo[1,5-a]-, 1,2,4-triazolo[1,5-a]- and imidazo[1,2-a]pyrimidines related to zaleplon, a new drug for the treatment of insomnia", Journal of Heterocyclic Chemistry, 2001, Vol. 38, No. 5, pp. 1119-1129

文献 2 3 : Chem. Abstr., Vol. 54, No. 1-3, 1960, pp. 2332-2334, 抄録番号第54:2332i-54:2334f, CHECCHI, S., "Derivatives of 5-aminopyrazole. IV. Synthesis of heterocyclic derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol. 87, 1957, pp. 597-614

文献 2 4 : Chem. Abstr., Vol. 52, No. 3-4, 1958, pp. 2021, 抄録番号第52:2021f-i, CHECCHI, S., "5-Aminopyrazole derivatives. III. Acids of pyrazopyrimidine, pyrazopyridone, pyrazopyridine, and some derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol. 86, 1956, pp. 631-645

文献 2 5 : JP 2001-302666 A(日産化学工業株式会社)2001.10.31

[1] 請求の範囲 1-3, 6, 7, 14 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 1 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 1 の第 2677 頁 Scheme 6 には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲 1-3, 6, 7 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン を有する化合物が記載されている。

[2] 請求の範囲 1-3, 6-8, 13-20, 24-26 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 2 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 2 の第 2197 頁 Chart 2 には、炎症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲 1-3, 6-8, 13 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン を有する化合物が記載されている。

文献 2 には、NAD (P) H オキシダーゼの阻害作用についての記載はないが、炎症等の疾患に用いるものであり、本願発明の医薬は、これと、医薬用途として区別することができない。

[3] 請求の範囲 1-3, 7, 14 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 3 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 3 の第 25 欄 には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲 1-3, 7 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン を有する化合物が記載されている。

[4] 請求の範囲 1-3, 6, 7, 14 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 4 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 4 の第 23 欄 Table 2 には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲 1-3, 6, 7 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン を有する化合物が記載されている。

[5] 請求の範囲 1-3, 6, 14-20, 24-26 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 5, 6, 7, 8, により新規性及び進歩性を有しない。

文献 5 の第 15 頁 Scheme XI、文献 6 の第 14 頁 Scheme XI には、文献 7 の第 15 頁、文献 8 の第 26 頁には、炎症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲 1-3, 6 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン を有する化合物が記載されている。

補充欄（いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること）

第 V 欄の続き

[6] 請求の範囲 1, 2, 14-20, 24-26 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 9 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 9 の第 228 頁には、炎症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲 1, 2 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[7] 請求の範囲 1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 10 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 10 の第 96 頁には、糖尿病等の治療に有用な化合物として、請求の範囲 1, 2, 5, 9-12 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[8] 請求の範囲 1, 2, 14 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 11 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 11 の第 69 頁には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲 1, 2 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[9] 請求の範囲 1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 12、13 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 12 の第 161 頁、文献 13 の第 133 欄には、炎症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲 1-3, 6-8, 13 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[10] 請求の範囲 1, 2, 14 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 14 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 14 の第 1859 頁 Table 3 には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲 1, 2 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[11] 請求の範囲 1, 2, 14 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 15 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 15 の第 10 頁には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲 1, 2 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[12] 請求の範囲 1, 2, 8, 13, 14 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 16 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 16 の第 54 欄には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲 1, 2, 8, 13 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

[13] 請求の範囲 1, 2, 14-20, 24-26 に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献 17 により新規性及び進歩性を有しない。

文献 17 の第 31 欄には、脳梗塞等の治療に有用な化合物として、請求の範囲 1, 2 に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジンを有する化合物が記載されている。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

[14] 請求の範囲1, 2, 14-20, 24-26に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献18により新規性及び進歩性を有しない。

文献18の第462-464欄には、動脈硬化症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲1, 2に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[15] 請求の範囲1, 14-20, 24-26に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献19により新規性及び進歩性を有しない。

文献19のTable1には、高血圧症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲1に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[16] 請求の範囲1, 14-20, 24-26に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献20により新規性及び進歩性を有しない。

文献20の第1欄には、動脈硬化症等の治療に有用な化合物として、請求の範囲1に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[17] 請求の範囲1, 14-20, 24-26に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献21により新規性及び進歩性を有しない。

文献21の第297頁Table1には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲1に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[18] 請求の範囲1, 14-20, 24-26に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献22により新規性及び進歩性を有しない。

文献22の第1119頁には、医薬として用い得る化合物として、請求の範囲1に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[19] 請求の範囲1, 2, 4に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献23, 24により新規性及び進歩性を有しない。

文献23の第2333f欄、文献24の第2022b欄には、請求の範囲1, 2, 4に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[20] 請求の範囲1に記載された発明は、国際調査報告で引用された上記文献25により新規性及び進歩性を有しない。

文献25の第1表-第3表には、請求の範囲1に相当するピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が記載されている。

[21] 請求の範囲1-20, 24-26に記載された発明は、上記文献1-25により進歩性を有しない。

上記 [1] - [20] 参照。

種々のピラゾロ [1,5-a] ピリミジン骨格を有する化合物について、記載された化合物において置換基を適宜採用してみると、医薬用途を想到することは当業者が容易に行い得ることである。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.